

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

27. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月28日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-123781  
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP 2003-123781]

出願人 下村 伊一郎  
Applicant(s): 三共株式会社

REC'D 01 JUL 2004

WIPO

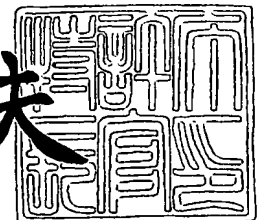
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 2003081KB

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61P 9/00

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市東豊中町 1 丁目 3 3 番 1 1 号

    【氏名】 下村 伊一郎

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

    【氏名】 高木 敏行

【特許出願人】

    【住所又は居所】 大阪府豊中市東豊中町 1 丁目 3 3 番 1 1 号

    【氏名又は名称】 下村 伊一郎

【特許出願人】

    【識別番号】 000001856

    【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100081400

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 大野 彰夫

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 010216

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9704937

【プルーフの要否】 要

**【書類名】 明細書****【発明の名称】 糖取り込み能増強剤****【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

1 種または 2 種以上の HMG-C o A 還元酵素阻害剤を有効成分として含有する温血動物細胞への糖取り込み能増強剤。

**【請求項 2】**

1 種または 2 種以上の HMG-C o A 還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤。

**【請求項 3】**

HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求項 1 または 2 の糖取り込み能増強剤。

**【請求項 4】**

HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、水溶性の HMG-C o A 還元酵素阻害剤である請求項 1 または 2 の糖取り込み能増強剤。

**【請求項 5】**

HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求項 1 または 2 の糖取り込み能増強剤。

**【請求項 6】**

HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求項 1 または 2 の糖取り込み能増強剤。

**【請求項 7】**

プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される 1 種または 2 種以上の薬剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【請求項 8】**

プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される 1 種または 2 種以上の薬剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【請求項 9】**

1 種または 2 種以上の水溶性の HMG-C o A 還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【請求項 10】**

1 種または 2 種以上の水溶性の HMG-C o A 還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【請求項 11】**

水溶性の HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求項 9 または 10 の糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【請求項 12】**

水溶性の HMG-C o A 還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求項 9 または 10 の糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、1種または2種以上のHMG-CoA還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

血糖値は、主に筋肉、脂肪等の抹消組織における糖取り込みおよび肝臓における糖産生のバランスにより決定される。血糖値に応じて膵臓から分泌されるインスリンは、これらの抹消組織における糖取り込みを促進し、また、肝臓における糖産生を抑制することにより、血糖値の恒常性を維持している。インスリン抵抗性の増大に起因して糖尿病等を発症すると、インスリンの作用が減弱して、血糖値制御機能に異常が生じる。この結果、高血糖状態が続いて全身において糖毒性を生じさせ、重度の高血糖症は、網膜症、神経症等の糖尿病合併症を引き起こす。抹消組織における糖取り込み能を増強する薬剤は、糖代謝を促進することにより、高血糖状態を改善する作用を有し、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症の治療剤または予防剤として有用である（Homko, C. J.ら, Diabetes, 2003年, 第52巻, p.487-491; Giannoukakis, N.ら, Biodrugs, 2002年, 第16巻, p.149-173）。

**【0003】**

インスリン抵抗性の亢進した病態、いわゆるインスリン抵抗性症候群は、糖尿病の主原因となる他、循環器系疾患（動脈硬化症、高血圧症等）または肥満のような生活習慣病の根本的原因であると考えられている（McVeigh, G. E.ら, Curr

ent Diabetes Reports, 2003年, 第3巻, p.87-92; Chaudhuri A. ら, Current Diabetes Reports, 2002年, 第2巻, p.305-310; Sorisky A. ら, American Journal of Therapeutics, 2002年, 第9巻, p.516-521)。インスリン抵抗性は、抹消組織における糖取り込み能と関連し、インスリン抵抗性を改善することが、抹消組織における糖取り込み能を促進させることが知られている (Vazquez, M. ら, Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology, 2002年, 第24巻, p.513-523)。したがって、インスリンの働きに作用することによりインスリン抵抗性を改善し、抹消組織における糖取り込み能を増強する薬剤は、インスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症の治療剤または予防剤として有用である。

#### 【0004】

これまで、ある種のキノン化合物または核酸誘導体が、抹消組織の細胞において糖取り込み能増強作用を示すことが知られているが (例えば、非特許文献4または5参照)、HMG-C o A還元酵素阻害剤が温血動物細胞への糖取り込み能増強作用を示すことは、知られていない。

#### 【0005】

【非特許文献4】Zhang, B. ら, Science, 1999年, 第284巻, p.974-977.

【非特許文献5】Merrill, G. F. ら, American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, 1997年, 第273巻, p.E1107-E1112.

HMG-C o A (3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-C o A)還元酵素阻害剤は、高脂血症治療薬としてよく知られている (例えば、米国特許第4346227号明細書等)。スタチン類は、代表的なHMG-C o A還元酵素阻害剤であり、種々の臨床試験により、ヒトでの疾患予防効果が確認されている。例えば、プラバスタチンは、高脂血症患者を対象とした臨床試験において、動脈硬化症、冠状動脈疾患および糖尿病の発症抑制効果 (予防効果) を示すことが、報告されている (例えば、非特許文献1乃至3参照)。

【非特許文献1】MacMahon, S. ら, Circulation, 1998年, 第97巻, p.1784-1790.

【非特許文献2】Shepherd, J. ら, Lancet, 2002年, 第360巻, p.1623-1630.

【非特許文献3】Freeman, D. J.ら, Circulation, 2001年, 第103巻, p.357-362.

しかしながら、HMG-C o A還元酵素阻害剤が、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、もしくは、妊娠糖尿病の治療効果、および、糖尿病合併症の治療または予防効果を示すことは、知られていない。

#### 【0006】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、HMG-C o A還元酵素阻害剤が、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

#### 【0007】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤を提供する。

#### 【0008】

本発明は、

- (1) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、
- (2) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含

有するインスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、

(3) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)または(2)の糖取り込み能増強剤、

(4) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である(1)または(2)の糖取り込み能増強剤、

(5) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)または(2)の糖取り込み能増強剤、

(6) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(1)または(2)の糖取り込み能増強剤、

(7) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療剤もしくは予防剤、

(8) プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される1種または2種以上の薬剤を有効成分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療剤もしくは予防剤、

(9) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)の治療剤もしくは予防剤、

(10) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成



分として含有する、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤、

（１１）水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である（９）または（１０）の糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤、または、

（１２）水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである（９）または（１０）の糖尿病、高血糖症、耐糖能不全もしくは妊娠糖尿病の治療剤、または、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤もしくは予防剤である。

#### 【0009】

本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、HMG-C o A還元酵素阻害作用を示す化合物であれば、特に限定はなく、例えば、特開昭57-2240号公報（米国特許第4346227号明細書）、特開昭57-163374号公報（米国特許第4231938号明細書）、特開昭56-122375号公報（米国特許第4444784号明細書）、特開昭60-500015号公報（米国特許第4739073号明細書）、特開平1-216974号公報（米国特許第5006530号明細書）、特開平3-58967号公報（米国特許第5273995号明細書）、特開平1-279866号公報（米国特許第5854259号及び第5856336号明細書）、または、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり得、好適には、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、または、ロスバスタチンであり、より好適には、プラバスタチンまたはロスバスタチンであり、最も好適には、プラバスタチンである。

#### 【0010】

本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤において、プラ

バスタチン、ロスバスタチン等のような水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤は好適である。本発明において、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤は、リン酸緩衝液 (pH7.0乃至8.0、好適には、pH7.0乃至7.5、より好適には、pH7.0) と1-オクタノールの中で測定した分配係数の対数 [ $\log (1\text{-オクタノール相の試験物質濃度} / \text{緩衝液相の試験物質濃度})$ ] が1.0以下 (好適には、0.5以下、より好適には、0.0以下) であるHMG-C o A還元酵素阻害剤である (McTaggart, F.ら, The American Journal of Cardiology, 2001年, 第87巻, p.28B-32B ; Chapman, M. J.ら, Atherosclerosis Supplements, 2002年, p.33-37 ; Shimada, Y.ら, Progress in Medicine, 1998年, 第18巻, p.957-962)。上記分配係数は、常法 [Partition coefficient (n-octanol/water), OECD guidelines for testing of chemicals, Section 1, physical chemical properties, Paris, 1981年, p.107, ; Shimada, Y.ら, Progress in Medicine, 1998年, 第18巻, p.957-962] またはそれに準じた方法により、測定することができる。

#### 【0011】

また、本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤において、プラバスタチンもしくはその誘導体、または、ロスバスタチンもしくはその誘導体も好適である。本発明において、プラバスタチンの誘導体は、特開昭57-2240号公報 (米国特許第4346227号明細書) に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり、ロスバスタチンの誘導体は、特開平5-178841号公報 (米国特許第5260440号明細書) に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルである。

#### 【0012】

プラバスタチンは、特開昭57-2240号公報 (米国特許第4346227号明細書) に記載された、(+)-(3R,5R)-3,5-ジヒドロキシ-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル (例えば、上記プラバスタチンの一ナトリウム塩等) を包含する。ロスバスタチンは、特開昭57-163374号公報 (米国特許第4231938号明細書) に記載された、(+)-(1S,3R,7

S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。シンバスタチンは、特開昭56-122375号公報（米国特許第4444784号明細書）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。フルバスタチンは、特開昭60-500015号公報（米国特許第4739073号明細書）に記載された、( )-(3R\*, 5S\*, 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記フルバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。セリバスタチンは、特開平1-216974号公報（米国特許第5006530号明細書）に記載された、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ-(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記セリバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。アトルバスタチンは、特開平3-58967号公報（米国特許第5273995号明細書）に記載された、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記アトルバスタチンの1/2カルシウム塩等）を包含する。ピタバスタチンは、特開平1-279866号公報（米国特許第5854259号及び第5856336号明細書）に記載された、(E)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4"-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ピタバスタチンの1/2カルシウム塩等）を包含する。ロスバスタチンは、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）に記載された、(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンシルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ロスバスタチンの1/2カルシウム

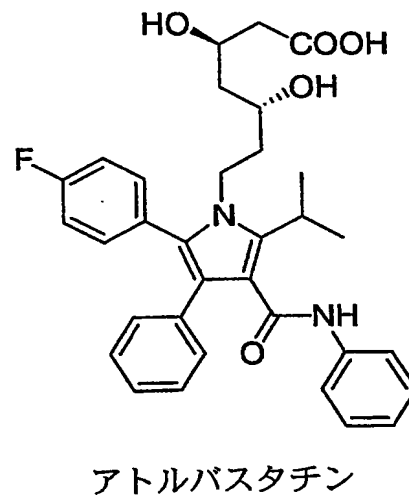
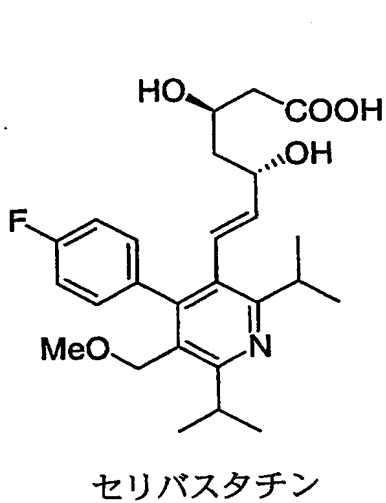
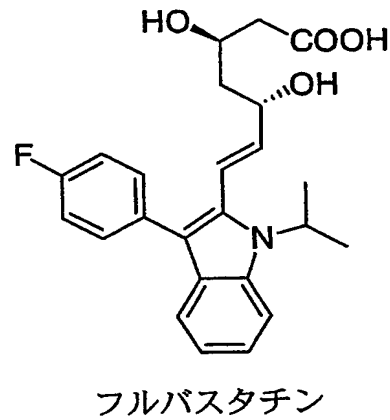
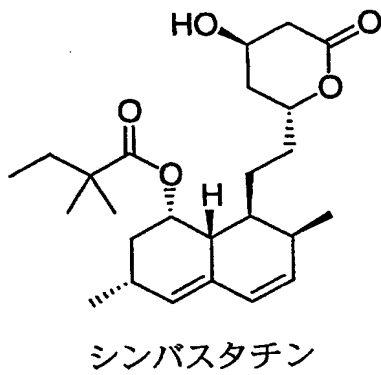
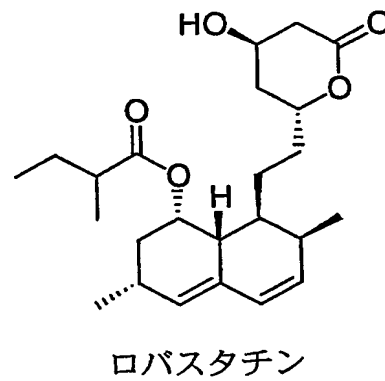
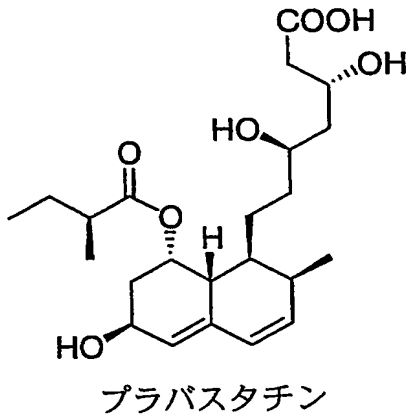
塩等) を包含する。

【 0 0 1 3 】

以下に、主な HMG - C o A 還元酵素阻害剤の平面構造式を示す。

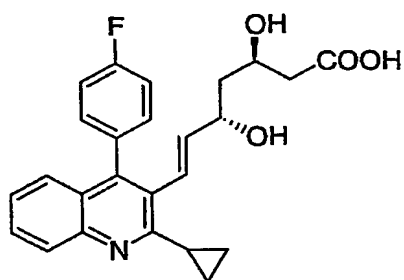
【 0 0 1 4 】

【化1】

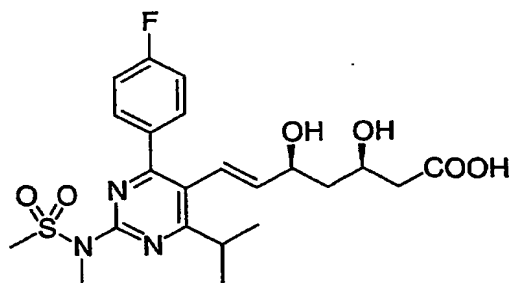


【0015】

## 【化2】



ピタバスタチン



ロスバスタチン

## 【0016】

上記HMG-C o A還元酵素阻害剤が不正炭素有する場合には、そのラセミ体、光学異性体およびそれらの混合物の全ては、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。また、上記HMG-C o A還元酵素阻害剤の水和物も、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。

## 【0017】

本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤においては、1種の化合物を単独で用いることができ、また、2種以上の化合物を用いることもできる。2種以上の化合物を用いる場合には、同時に用いることもでき、また、時間を置いて別々に用いることもできる。

## 【0018】

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、温血動物細胞（好適には、温血動物の脂肪細胞）において、インスリンの存在下または不存在下（好適には、インスリンの存在下）、優れた糖（グルコース）取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤として、好適には、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病治療剤、糖尿

病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤として、より好適には、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤として、さらに好適には、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病の治療剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）の治療剤または予防剤として、有用である。また、上記治療剤または予防剤は、好適には、温血動物用であり、より好適には、ヒト用である。

#### 【0019】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の有効成分である HMG-C o A還元酵素阻害剤は、公知の方法〔例えば、特開昭57-2240号公報（米国特許第4346227号明細書）、特開昭57-163374号公報（米国特許第4231938号明細書）、特開昭56-122375号公報（米国特許第4444784号明細書）、特開昭60-500015号公報（米国特許第4739073号明細書）、特開平1-216974号公報（米国特許第5006530号明細書）、特開平3-58967号公報（米国特許第5273995号明細書）、特開平1-279866号公報（米国特許第5854259号及び第5856336号明細書）、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）等〕またはそれらに準じた方法に従い、容易に製造することができる。

#### 【0020】

本発明の有効成分である HMG-C o A還元酵素阻害剤を医薬（上記治療剤または予防剤）として使用する場合には、それ自体を原末として投与することができ、あるいは適宜の薬理上許容される、賦形剤、結合剤等と混合して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、液剤、シロップ剤、トローチ剤、懸濁剤もしくは

は乳剤等の製剤として、経口的に、または、注射剤、坐剤もしくは貼付剤等の製剤として、非経口的に（好適には、経口的に）投与することができる。

#### 【0021】

これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

#### 【0022】

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤または無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、アルファー化デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；または、プルランであり得る。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；または、硫酸カルシウムのような硫酸塩であり得る。

#### 【0023】

結合剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコールであり得る。

#### 【0024】

崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドンであり得る。

#### 【0025】

滑沢剤は、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；DLロイシン；フマル酸、ア



ジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体であり得る。

#### 【0026】

乳化剤は、例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤であり得る。

#### 【0027】

安定剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；または、ソルビン酸であり得る。

#### 【0028】

矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等であり得る。

#### 【0029】

希釈剤は、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、または、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類であり得る。

#### 【0030】

注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリンであり得る。

#### 【0031】

本発明の有効成分である HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、温血動物（特に、ヒト）に投与することができる。その投与量は、患者の症状、年齢等により異な

るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg（好適には、0.5mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には、0.05mg）、上限100mg（好適には、50mg）を、成人に対して、1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

### 【0032】

#### 【実施例】

以下、実施例および製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

#### （実施例1）

##### （1）細胞培養

前駆脂肪細胞株3T3-L1は、American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。3T3-L1をコラーゲンコート処理した24穴プレートに播種し、飽和状態になるまで生育培地（DMEM、25mMグルコース、10% FCS、100u/mlペニシリン-0.1mg/mlストレプトマイシン）で、37℃および5% CO<sub>2</sub>の条件下で培養した。細胞増殖が飽和状態になってから5日後に、培地を1μMインスリン、0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンおよび1μMデキサメタゾンを添加した培地（DMEM、25mMグルコース、10% FCS、100u/mlペニシリン-0.1mg/mlストレプトマイシン）に交換し、細胞の分化を開始した。2日後、培地を1μMインスリンを含む生育培地に交換し、細胞を2日間培養した。その後、培地を3日おきに新しい生育培地に交換し、分化開始から10日目の3T3-L1脂肪細胞を調整した。

### 【0033】

水に難溶の試験化合物は、DMSOに溶解して使用した。水に易溶の試験化合物は、滅菌水に溶解した後、上記水に難溶の試験化合物について用いたものと同量のDMSOを加えて使用した。また、水に難溶の試験化合物の場合は、試験化合物をエタノールに溶解して、必要に応じて振とうした後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて使用してもよい。

## 【0034】

3T3-L1を脂肪細胞に十分に分化させた後、最終濃度が $10\mu\text{M}$ になるように試験化合物を培地に添加し、細胞を72時間培養した。

## (2) 糖取り込み測定

試験化合物で処理した後の細胞を、KRBH緩衝液 [NaCl 6.91g/l, KCl 0.37g/l,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.30g/l,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  0.19g/l,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  0.21g/l, HEPES 25mM, NaHCO<sub>3</sub> 2g/l, BSA (シグマ) 0.1%, ピルビン酸ナトリウム 0.11g/l, 100u/mlペニシリン-0.1mg/mlストレプトマイシン] で洗浄した後、3.5時間、37℃で培養した。その後、細胞にインスリンを添加し、さらに細胞を30分間培養した。

## 【0035】

糖取り込み測定は、以下の方法で行った。すなわち、培地に $0.1\mu\text{Ci } ^3\text{H } 2\text{-デオキシグルコース}$ を添加し、10分後に培地を取り除き、リン酸緩衝液 (Phosphate-Buffered Saline: PBS、pH7.4) で洗浄した。洗浄後の細胞に200 $\mu\text{l}$ の1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、細胞を溶解した。その細胞溶解液の160 $\mu\text{l}$ を4mlの液体シンチレーションカウンター用カクテルHionic Fluor (パーキンエルマー) と混合し、細胞溶解液中の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター (パッカーカード) で測定した。カウントされた $^3\text{H } 2\text{-デオキシグルコース}$ の放射エネルギーを、細胞中への糖取り込み量の指標とした。細胞中への糖取り込み量は、試験化合物としてプラバスタチンを用いた群では、対照群に比較して、1.9倍 ( $P<0.001$ ) であった。

## 【0036】

この結果より、本発明の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病治療剤、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む) の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む) の治療剤または予防剤等として有用である。

## (製剤例 1) 錠剤

プラバスタチンナトリウム10部、乳糖71.55部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH21、信越化学工業) 20部、結晶セルロース (アビセルPH101、旭化成工業) 20部、および、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリンFL2、富士化学工業) 6.5部をヘンシェルミキサー (三井鉱山) で混合した後、得られた混合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達) 水溶液13部および適量の水を加え、ヘンシェルミキサーで練合する。得られた練合物を通気乾燥機で60℃で、1時間乾燥する。得られた乾燥物をφ1mmのスクリーンを装着したパワーミル (ダルトン) で整粒して、得られた顆粒129.35部およびステアリン酸マグネシウム (日本油脂) 0.65部をV字型ミキサー (徳寿製作所) で混合する。得られた混合物を打錠して、径7.0mmの錠剤を製造する。

## 【0037】

## 【発明の効果】

本発明の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、温血動物細胞への優れた糖取り込み能増強作用を有し、温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、インスリン存在下での温血動物細胞への糖取り込み能増強剤、糖尿病、高血糖症、耐糖能不全または妊娠糖尿病の治療剤、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む) の治療剤または予防剤、および、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、高血糖症、耐糖能不全、妊娠糖尿病、もしくは、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む) の治療剤または予防剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた糖取り込み能増強作用を有する化合物の提供。

【解決手段】 HMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 2 3 7 8 1
受付番号	5 0 3 0 0 7 1 3 2 3 1
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0 0 9 3
作成日	平成 1 5 年 4 月 3 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 4月28日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-123781

出願人履歴情報

識別番号

[000001856]

1. 変更年月日

1990年 8月15日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

氏 名

三共株式会社

特願 2003-123781

出願人履歴情報

識別番号

[503007759]

1. 変更年月日

2002年12月26日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府豊中市東豊中町1丁目33番11号

氏名

下村 伊一郎